

SULFATED POLYSACCHARIDE DS 4152 AND VASCULARIZATION INHIBITOR AND ANTITUMOR AGENT CONTAINING THE SAME

Patent Number: JP63119500

Publication date: 1988-05-24

Inventor(s): INOUE KAZUKIYO; others: 03

Applicant(s): DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

Requested Patent: JP63119500

Application Number: JP19870125443 19870522

Priority Number(s):

IPC Classification: C07K15/14; A61K31/725; A61K37/02; C08B37/00; C12P19/04

EC Classification:

Equivalents: JP2544136B2

Abstract

NEW MATERIAL: A sulfated polysaccharide DS 4152 having the following physical and chemical properties. Molecular weight, 29,000+ or -3,000; elemental analysis (%), C 24.42-25.76, H 3.34-3.98, N 0.51-0.89, S 10.6-11.7, P 0.77-1.06; sugar content, 57+ or -3; protein content, 1+ or -0.5; specific rotation, $[\alpha]D<25>=-37+$ or -1 deg. (0.5% aqueous solution); main IR absorption band, 1,240, 840 (shoulder), 810 (cm⁻¹; KBr); solubility, easily soluble in water and almost insoluble in organic solvents such as ether, benzene, chloroform, methanol, ethanol, etc.; pH, 6-8 (3% aqueous solution); etc.

USE: A vascularization inhibitor and antitumor agent. The activity can be promoted when combined with a steroid drug.

PREPARATION: For example, pyrogenic substance, etc., having a molecular weight of $>=15\times10^4$ are removed by a proper molecular weight fractionation method from DF 4639 separated from a cultured product of *Arthrobacter* sp. AT (FERM P-5255).

Data supplied from the esp@cenet database - I2

④日本国特許庁(JP) ①特許出願公開

②公開特許公報(A) 昭63-119500

④Int.Cl. C 07 K 15/14 A 61 K 31/725	登録記号 ABL ABY	出願登録番号 8318-4H 7252-4C※審査請求 未請求 発明の数 5 (全13頁)	②公開 昭和63年(1988)5月24日
---	--------------------	---	----------------------

③発明の名称	硫酸化多糖体DS 4152並びにこれを含有する血管新生抑制剤及び抗腫瘍剤
④特願	昭62-125443
⑤出願	昭62(1987)5月22日
既先進主張	⑥昭61(1986)5月23日⑦日本(JP)⑧特願 昭61-118847
⑨発明者	井上 和弘 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内
⑩発明者	田中 紀子 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内
⑪発明者	是永 博 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内
⑫出願人	第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号
⑬代理人	弁理士 有賀 三季 外2名

最終頁に続く

明　　細　　書

ダクトース類似)

1. 発明の名称

蛋白含量(%) : 1 ± 0.5 (ローリー・フォ

硫酸化多糖体DS 4152 並びにこれを含有する血管新生抑制剤及び抗腫瘍剤

リン法、牛血清アルブミン標準)

2. 特許請求の範囲

(4) 比旋光度

I. ナトリウム塩として下記の物理化学的性質を有する硫酸化多糖体DS 4152。

(a) $\alpha_D^{20} = 37^\circ \pm 1^\circ$ (0.5%水溶液)

(II) 分子量(ゲルろ過法による)

(5) 紫外線吸収スペクトルにおける主要吸収带

22000 ± 3000

1240, 840(弱), 810(cm^{-1} ; KBP)

(II) 元素分析値

(6) 溶解性

C 24.42~25.78% H 3.34~3.98%

水に易溶。エーテル、ベンゼン、クロロホルム、メタノール、エタノール等の有機溶剤には殆ど不溶。

N 0.51~0.60% S 1.00~1.17%

P 0.77~1.06%

(7) 黑色反応

(III) 硫素除去と蛋白質の含量

フェノール-硫酸、アンスロシン-硫酸、ピュレット反応およびローリー・ファリン反応

蛋白質含量(%) : 57 ± 3 (フェノール-硫酸法)

本院の実験化多頭虫D3 4152匹、7.7
年間の死滅率は2.2% - 10.2% - 25 (工農農業科学
院農業生物研究所) 119500 (3)

○白色粉末を得た。

このものの物理化学的性質は、次に示す如く、蛋白、S及びPの含量を除き、実験例1のDS 4152と同一であつた。

蛋白含量 58%

S含量 11.3%

蛋白含量 49%

P含量 49.2%

高圧ゲル干過クロマトグラムを第4図に示す(0.3000 SWカラム、0.1M酢酸ナトリウム緩衝液(Ph 6.8)、0.8ml/分)。

実験例2

馬尿酸尿管新生阻止試験(直接法)：

馬尿用い、ティラーとフォーマン

(Nature 297: 307, (1982))の方法を一

べた。ステロイドとしては、酢酸コートゾンを0.5mg/馬尿の量(血管新生に影響のない量)用いた。また、比較として、DP 4639及びE固分についてもその活性を調べた。この結果を第5表に示す。

第5表

50%血管新生阻止量(10₀₀倍)

	DS 4152	DP 4639	E固分
10 ₀₀ 倍 (mg/馬尿)	3	30	600

実験例4

実験例2と同様の方法で、各種ステロイドとDS 4152の併用による10₀₀倍の変化を検討した。この結果、図4のステロイドに10

特開昭63-119500 (9)

而改良した以下の方法で行った。

馬(ノーリングクロス)の4~5日飼育用の尿尿管に、生理食塩水で尿尿したDS 4152又はペルリンを添加し、37℃で培養した。

高圧ゲル干過クロマトグラムを第4図に示す(0.3000 SWカラム、0.1M酢酸ナトリウム緩衝液(Ph 6.8)、0.8ml/分)。

この結果、不使用のDS 4152の10₀₀倍は、100倍である。これに対し、ペルリンは、100倍でも作用を示さなかつた。

実験例5

馬尿酸尿管新生阻止試験(直接法)：

実験例2と同様にして、ステロイドとDS 4152を併用した場合の効果について調

べた。DS 4152を加えれば、それぞれの馬尿酸尿管新生阻止活性が10~100倍に増加することが明らかとなつた(第6表)。

第6表

ステロイド	10 ₀₀ 倍 (mg/馬尿)	
	単独	DS 4152(添加) と併用(倍数)
コルチゾンアセテート	120	0.17 (71倍)
ハイドロコルチゾン	110	0.16 (69)
プレドニゾロン	130	0.08 (163)
デコルチノンアレドニゾロン	115	0.03 (385)
ペタナゾン	0.80	0.03 (160)
テトラヘイドロ	100	0.01 (1000)
プロゲステロン	102	0.49 (21)
メトロナゾンプロゲステロンアセテート	112	0.42 (27)
17 β -エストラジオール	106	0.28 (70)
フルオキシメスチロン	124	0.12 (103)
5 α -アンジロスタン	232	0.29 (8)

卷之三

(11) 005071-39

1962-06-24 090/71763

5-514/3003 2611 30428

(1998-2000) www.ijer.org.in

• ፳፻፲፭ •

卷之三

1973 (0913) 091
1973 (0913) 091

תְּמִימָנָה/ תְּמִימָנָה תְּמִימָנָה

1922. 9. 26. 8. 26. 1922. 9. 26. 8. 26.

試験番号	試験日	試験時間 (分)	試験時間 (分)
MB070	2月20日	0	230±0.1 (100)

標題名 (No. - 1)	被験者 (kg/m ²)	DE 4102成年組	全齢層用止算 (%)
2-3-2-2-2-2-1 (10.0)	0	0	7.7
		30	76.1
2-1-3-1-1-1-0-0 (10.0)	1	0	-2.0
		30	74.7
	0	0	-17.3
		30	80.7
	0	0	4.0
		30	6.3
2-2-2-2-2-2-2-2 (10.0)	0.0	0	18.4
		30	23.4
	100	0	24.2
		30	37.0

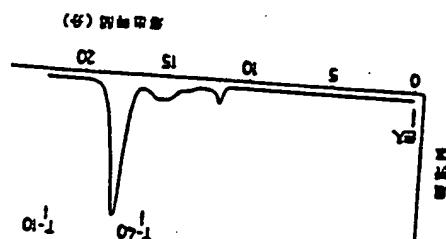


图 11-10

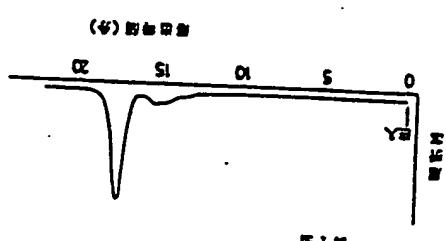


图 11-11

图 11-10 和图 11-11 表明，当线圈匝数 N 增加时，磁感应强度 B 逐渐增加，且增加的速率减慢。图 11-10 中 B 的增加量比图 11-11 中的要大。当 N 足够大时，B 的增加量将趋近于零。

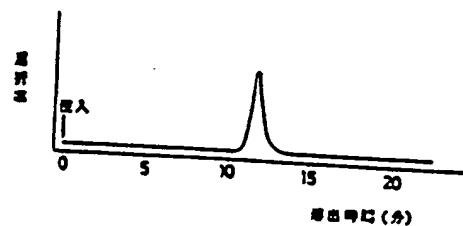
图 11-12

图 11-12	
线圈匝数 (N)	磁感应强度 B (T)
1000	0.0015
2000	0.0031
3000	0.0046
4000	0.0059
5000	0.0071
6000	0.0082
7000	0.0092
8000	0.0101
9000	0.0110
10000	0.0118
11000	0.0125
12000	0.0131
13000	0.0136
14000	0.0141
15000	0.0145
16000	0.0149
17000	0.0152
18000	0.0155
19000	0.0158
20000	0.0160
21000	0.0162
22000	0.0164
23000	0.0165
24000	0.0166
25000	0.0167
26000	0.0168
27000	0.0169
28000	0.0170
29000	0.0171
30000	0.0172
31000	0.0173
32000	0.0174
33000	0.0175
34000	0.0176
35000	0.0177
36000	0.0178
37000	0.0179
38000	0.0180
39000	0.0181
40000	0.0182
41000	0.0183
42000	0.0184
43000	0.0185
44000	0.0186
45000	0.0187
46000	0.0188
47000	0.0189
48000	0.0190
49000	0.0191
50000	0.0192
51000	0.0193
52000	0.0194
53000	0.0195
54000	0.0196
55000	0.0197
56000	0.0198
57000	0.0199
58000	0.0200
59000	0.0201
60000	0.0202
61000	0.0203
62000	0.0204
63000	0.0205
64000	0.0206
65000	0.0207
66000	0.0208
67000	0.0209
68000	0.0210
69000	0.0211
70000	0.0212
71000	0.0213
72000	0.0214
73000	0.0215
74000	0.0216
75000	0.0217
76000	0.0218
77000	0.0219
78000	0.0220
79000	0.0221
80000	0.0222
81000	0.0223
82000	0.0224
83000	0.0225
84000	0.0226
85000	0.0227
86000	0.0228
87000	0.0229
88000	0.0230
89000	0.0231
90000	0.0232
91000	0.0233
92000	0.0234
93000	0.0235
94000	0.0236
95000	0.0237
96000	0.0238
97000	0.0239
98000	0.0240
99000	0.0241
100000	0.0242

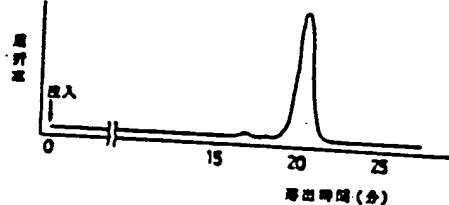
图 11-12

特開昭63-119500 (13)

第3図



第4図



第1頁の続き

④Int.Cl.*

A 61 K 31/723
C 08 B 37/02
C 12 P 19/04
/(A 61 K 31/723
31:58)

識別記号

ADU

ABE

序内整理番号

8615-4C

6779-4C

C-8515-4B

7252-4C

⑤発明者 小河 秀正 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内